



PCT/EP200 5 / 0 0 9 0 2

08.12.2003

SCHWEIZERISCHE EidGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA

REC'D 12 FEB 2004

WIPO PCT

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

BEST AVAILABLE COPY

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

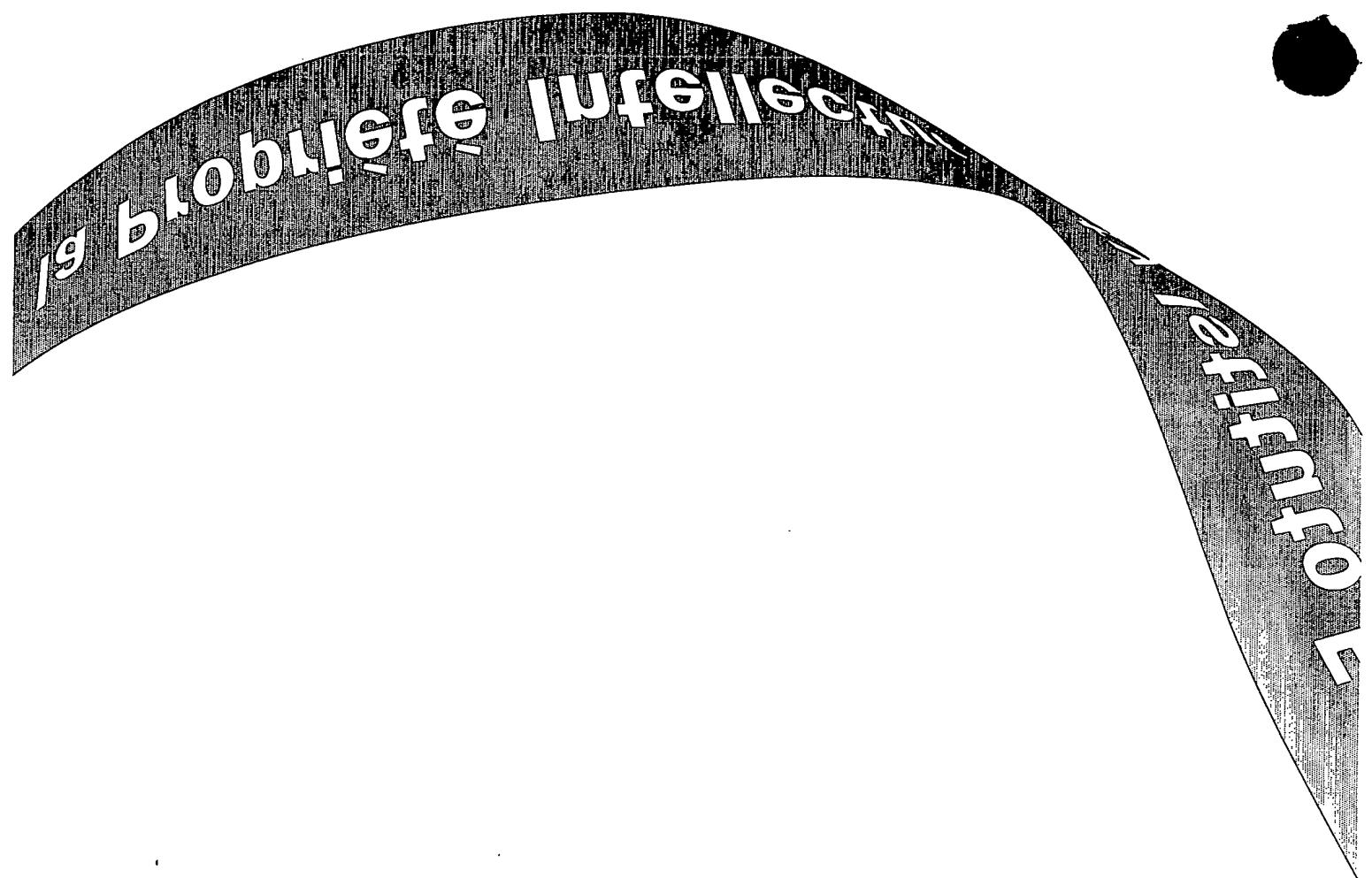
Bern, 10. OKT. 2003

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti

H. Jenni
Heinz Jenni



Patentgesuch Nr. 2002 2033/02

HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:

Verfahren zur katalytischen Hydrierung von Kohlenstoff-Heteroatom Doppelbindungen.

Patentbewerber:

Solvias AG
Klybeckstrasse 191
4057 Basel

Anmeldedatum: 02.12.2002

Voraussichtliche Klassen: C07B

2023.07.01

Verfahren zur katalytischen Hydrierung von Kohlenstoff-Heteroatom Doppelbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur katalytischen Hydrierung von Kohlenstoff-Heteroatom Doppelbindungen, insbesondere zur asymmetrischen katalytischen Hydrierung einfacher Ketone, unter Verwendung von Ruthenium Komplexen die jeweils einen Mono-phosphin Liganden und einen zweizähnigen P-N Liganden aufweisen.

Die unter industriellen Gesichtspunkten relevanten Möglichkeiten zur Reduktion von Kohlenstoff-Heteroatom Doppelbindungen sind einerseits die Transfer-Hydrierung und andererseits die Hydrierung mit molekularem Wasserstoff. Für beide Verfahren ist die Gegenwart von Katalysatoren zur Aktivierung des jeweiligen Reduktionsmittels Voraussetzung. Dabei sind die erzielbaren Hydrierungsaktivitäten bei Transfer-Hydrierungen durch die verfahrensbedingten Umstände (Bedarf an grossen Mengen Lösemittel) prinzipiell weniger aussichtsreich als bei der Hydrierung mit molekularem Wasserstoff. Da jedoch molekularer Wasserstoff signifikant schwerer zu aktivieren ist als ein Alkohol, welcher als Reduktionsmittel in der Transfer-Hydrierung dient, sind mittlerweile zwar einige Katalysatorsysteme für die Transfer-Hydrierung bekannt, jedoch vergleichsweise nur wenige Katalysatorsysteme für eine Hydrierung mit Wasserstoff. Insbesondere sind bis heute nur sehr wenige Katalysatorsysteme für Substrate in Form einfacher Ketone bekannt. Unter einfachen Ketonen werden solche Ketone verstanden, die keine funktionellen Gruppen, respektive keine Heteroatome in relativer Nähe zu der Carbonylgruppe aufweisen, wie dies beispielsweise bei α -Keto-estern und -amiden, β -Ketoestern oder Amino-, Hydroxy- und Phenylthioketonen der Fall ist.

Das erste Beispiel eines effizienten Katalysatorsystems für die katalytische H₂-Hydrierung von nicht funktionalisierten Ketonen beschreiben R. Noyori und T. Ohkuma in Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 41ff: Dabei handelt es sich um ein Verfahren zur asymmetrischen Hydrierung einfacher Carbonylverbindungen mit Wasserstoffgas unter einem Druck bis zu 50 bar unter Verwendung eines homogenen Ru(II)-Komplexes des Typs Cl₂ Ru (PR₃)₃, in Gegenwart von Isopropanol, eines molaren Überschusses einer Base, und einer stickstoffhaltigen organischen Verbindung in Form eines primären, sekundären oder tertiären Monoamins oder vorzugsweise eines Diamins. Als katalytische Vorstufen werden dabei 6fach-koordinierte (Cl)₂ Ru (Phosphin)₂ (N⁺N) und (Cl)₂ Ru (P⁺P) (N⁺N) Komplexe erhalten. Die effiziente Wirkung dieser Komplexe wird auf die Eigenschaften des Aminliganden

zurückgeführt, der während des Katalyseprozesses einerseits als Wasserstoffatomdonor für die Reduktion des Substrates und andererseits als Wasserstoffatomakzeptor für die Aktivierung des molekularen Wasserstoffes fungiert (R. Noyori und T. Ohkuma in Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 41ff und R. H. Morris, Organometallics 2000, 19, 2655).

Das zweite, spätere, Beispiel mit einer weiteren Klasse von Katalysatoren, welche die Hydrierung einfacher Ketone ermöglichen wird in der WO 02/22526 A2 beschrieben. Darin wird die Darstellung von 6fach-koordinierten Ruthenium-Komplexen mit zwei zweizähnigen Liganden beschrieben die keine Aminliganden aufweisen. Bei den zwei zweizähnigen Liganden handelt es sich um entweder einen N^P -Ligand in Kombination mit einem P^P -Liganden oder alternativ zwei N^P -Liganden.

Bei den vorgenannten Beispielen fällt auf, dass die Komplexe zwar verschiedene phosphor- und stickstoffhaltige Liganden aufweisen, jedoch keine Unterschiede hinsichtlich der Koordinationssphäre am zentralen Rutheniumatom aufweisen, denn die genannten Komplexe weisen stets eine 6fache Koordination auf. Die Art der Ligandensphäre um das jeweilige Zentralatom eines Komplexes übt bekanntlich einen grossen Einfluss auf die mögliche Aktivität des Komplexes aus.

Es wurde nun gefunden, dass sich für die katalytische Hydrierung von einfachen Ketonen mit Wasserstoff auch 5fach-koordinierte Ruthenium-Komplexe als "catalyst precursor" eignen, die als Liganden ein Monophosphin und einen zweizähnigen P^N -Liganden enthalten.

Ein Gegenstand vorliegender Erfindung ist somit ein Verfahren zur Hydrierung eines Substrates enthaltend eine Kohlenstoff-Heteroatom-Doppelbindung, das den Schritt aufweist, das Substrat mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators und einer Base zur Reaktion zu bringen, dadurch gekennzeichnet, dass der Hydrierungskatalysator ein Übergangsmetallkomplex der Formel (I) darstellt,

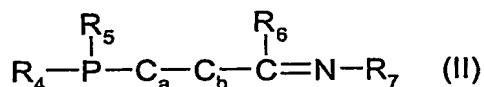


wobei

X, Y unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, Halogenatom, C₁₋₈Alkoxy- oder C₁₋₈Acyloxygruppe oder ein koordinativ gebundenes organisches Lösemittelmolekül darstellt, enthaltend wenigstens ein Heteroatom mit wenigstens einem freien Elektronenpaar wie z.B. in Form von (Cyclo)Alkyl/Aryloxy, -thio oder -aminogruppen, wobei der resultierende kationische Komplex mit einem Anion wie z.B. CN⁻, OCN⁻, PF₆⁻ oder F₃C-SO₂O⁻ neutralisiert ist,

R₁, R₂, R₃ unabhängig voneinander eine Alkyl-, Alkyloxy-, Alkylthio-, Dialkyamino-, Cycloalkyl-, Cycloalkyloxy-, Cycloalkylthio-, Dicycloalkylamino-, Aryl-, Aryloxy-, Arylthio- oder Diarylaminogruppe, gegebenenfalls substituiert mit 1,2 oder 3 Resten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus C₁₋₄Alkylgruppen oder C₁₋₄Alkoxygruppen, oder einer der Reste R₁, R₂, R₃ die vorgenannte Bedeutung hat und die verbleibenden 2 Reste, die, entweder über eine Sauerstoffbrücke oder direkt an das Phosphoratom gebunden sind, unter Einschluss des Phosphoratoms einen 4- bis 8gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, Ring bilden, bedeuten,

P-Z-N einen zweizähnigen, chiralen und ein sp²-hybridisiertes Stickstoffatom enthaltenden Liganden der Formel (II) darstellt,



wobei

R₄, R₅ unabhängig voneinander eine lineare, verzweigte oder cyclische C₁₋₈Alkyl- oder C₁₋₈Alkylengruppe, gegebenenfalls substituiert, einen aromatischen Ring, gegebenenfalls substituiert, einen Rest -OR₄ oder -NR₄R₅, wobei R₄ und R₅ die gleiche Bedeutung wie R₄ und R₅ haben, oder R₄ und R₅ zusammen ein gesättigten oder aromatischen Ring aus 5 bis 10 Atomen unter Einschluss des Phosphoratoms, bedeuten,

C_a, C_b Teil eines aromatischen, gegebenenfalls substituierten, (Hetero)aryls mit wenigstens 6 π-Elektronen bedeuten,

R₆ ein Wasserstoffatom, einen lineare, verzweigte oder cyclische C₁₋₁₀Alkyl- oder C₁₋₁₀Alkylengruppe, gegebenenfalls substituiert, einen aromatischen Ring, gegebenenfalls substituiert, einen Rest -OR₆ oder -NR₆R₆„, wobei R₆ und R₆„ die gleiche Bedeutung wie R₆ haben,

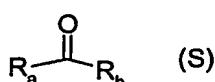
R₇ ein Wasserstoffatom, eine lineare, verzweigte oder cyclische C₁₋₁₀Alkyl- oder C₁₋₁₀Alkylengruppe bedeutet, oder einen Rest R₇CO acyl oder R₇SO₂ darstellt, wobei R₇ eine C₁₋₈Alkyl- oder Arylgruppe bedeutet,

oder

R_6 und R_7 zusammen einen ungesättigten (Hetero)cyclus aus 5 bis 10, gegebenenfalls substituierten, Ringatomen bilden, unter Einschluss des Kohlenstoff- und des Stickstoffatoms an die R_6 und R_7 gebunden sind, und gegebenenfalls unter Einschluss weiterer Heteroatome.

Das vorstehende Verfahren eignet sich zur hoch selektiven Hydrierung von Ketonen zur Herstellung der entsprechenden optisch reinen Alkohole.

Als Substrate eignen sich Ketone der allgemeinen Formel (S):



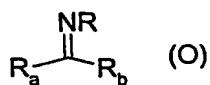
Sind R_a und R_b verschieden, handelt es sich um prochirale Ketone und die durch die erfindungsgemässen Komplexe katalysierte Hydrierung zu den entsprechenden Alkoholen ist entantioselektiv. Der Enantiomerenüberschuss beträgt mehr als 80% (ee), vorzugsweise mehr als 90%, insbesondere mehr als 95%.

Hinsichtlich der Reste R_a und R_b bestehen im Prinzip keine Beschränkungen. Die Reste stehen unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Aryl-, (Hetero)aryl- oder (Hetero)aralkylgruppen, wobei alle Gruppen ihrerseits weitere Gruppen wie Alkyl-, (Hetero)aryl- oder (Hetero)aralkylgruppen aufweisen können. Auch kann die zu reduzierende Carbonylfunktion in ein mono- oder polycyclisches Ringgerüst eingebaut sein. Obgleich sich das erfindungsgemäss Verfahren dadurch auszeichnet, dass insbesondere auch auf nicht funktionalisierte Ketone hydriert werden können, können die Reste R_a und R_b unabhängig voneinander funktionelle Gruppen aufweisen. Für diese besteht lediglich die Einschränkung, dass sie nicht mit dem Katalysator unter Zerstörung desselben reagieren.

Bevorzugte Substrate bilden Ketone der Formel (S), wobei R_a und R_b unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe, eine cyclische, lineare oder verzweigte C_{1-8} Alkyl- oder C_{1-8} Alkenylgruppe, gegebenenfalls substituiert, oder einen aromatischen Ring, gegebenenfalls substituiert, bedeutet. Mögliche Substituenten der Reste R_a und R_b und in der Formel (S) sind Hal, OR^x , NR_2^x oder R^x , wobei $R^x = H$, oder eine lineare, verzweigte oder cyclische C_{1-10} Alkyl- oder Alkenylgruppe darstellt. Vorzugsweise handelt es sich bei einem der Reste R_a und R_b um eine Aryl- oder Heteroarylgruppe.

Als Beispiele für Substrate der Formel (S) seien insbesondere genannt Acetophenon und Isobutyrophenon.

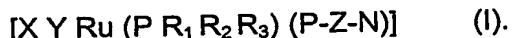
Das vorstehende Verfahren eignet sich auch zur Hydrierung von Substraten enthaltend eine C=N-Doppelbindung entsprechend der allgemeinen Formel (O):



Sind R_a und R_b verschieden, handelt es sich um prochirale Imine und die durch die erfindungsgemässen Komplexe katalysierte Hydrierung zu den entsprechenden Aminen ist entantioselektiv. Der Enantiomerenüberschuss beträgt mehr als 80% (ee), vorzugsweise mehr als 90%, insbesondere mehr als 95%.

Hinsichtlich der Reste R_a und R_b bestehen im Prinzip keine Beschränkungen. Die möglichen Reste R_a und R_b entsprechen denen unter der Formel (S) angegebenen. Bei R in der Formel (O) kann es sich beispielsweise um einen Rest H, OR, SR, P(O)R₂ handeln, wobei R jeweils eine lineare oder verzweigte C₁₋₈Alkyl- oder Alkenylgruppe, gegebenenfalls substituiert, oder ein aromatischer Ring, gegebenenfalls substituiert, sein kann. Mögliche Substituenten des Restes NR sind Hal, OR^X, NR₂^X oder R^X, wobei R^X = H, oder eine lineare, verzweigte oder cyclische C₁₋₁₀Alkyl- oder Alkenylgruppe darstellt.

Das erfindungsgemäss Verfahren zur Hydrierung eines Substrates enthaltend eine Kohlenstoff-Heteroatom-Doppelbindung ist dadurch gekennzeichnet, dass der Hydrierungskatalysator einen Übergangsmetallkomplex der Formel (I) darstellt:

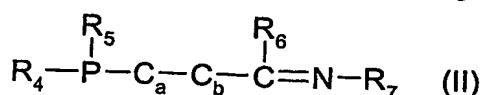


In der Formel (I) stellen X und Y vorzugsweise unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom, bevorzugt ein Chloratom dar. Insbesondere bevorzugt stellen sowohl X, wie auch Y, ein Chloratom dar.

Bevorzugt verwendete Monophosphine P R₁ R₂ R₃ in den erfindungsgemässen Komplexen der Formel (I) sind solche, bei denen die Reste R₁, R₂, R₃ unabhängig voneinander eine C₁₋₄Alkylgruppe, C₅₋₆Cycloalkylgruppe, oder eine Phenylgruppe, gegebenenfalls substituiert mit 1,2 oder 3 Resten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus C₁₋₄Alkylgruppen

oder C_{1-4} Alkoxygruppen, bedeuten. Bevorzugt handelt es sich um Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder um Phenyl, o- oder p-Tolyl, p-Isopropylphenyl oder um Mesityl. Insbesondere bevorzugte Monophosphine sind Triphenylphosphin, Tri- C_{1-4} Alkylphosphin, Tritolylphosphin oder Trimesitylphosphin.

Die Gruppierung P-Z-N in den erfindungsgemäßen Komplexen der Formel (I) stellt einen zweizähnigen, chiralen und ein Stickstoffatom enthaltenden Liganden der Formel (II) dar:



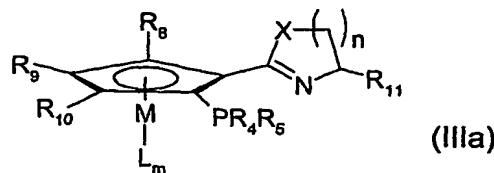
In der Formel (II) stehen R_4 , R_5 unabhängig voneinander vorzugsweise für C_{1-4} Alkyl, insbesondere verzweigtes C_{1-4} Alkyl oder Aryl, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 C_{1-4} Alkylgruppen substituiert ist. Besonders bevorzugt stehen R_4 , R_5 unabhängig voneinander für Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, Cyclohexyl, Phenyl, o- oder p-Tolyl, Mesityl, α - oder β -Naphthyl.

Bilden R_4 und R_5 zusammen ein gesättigten oder aromatischen Ring unter Einschluss des Phosphoratoms, dann stehen R_4 und R_5 gemeinsam für n-Butylen, n-Pentylen oder 2,2'-Biphenylen.

In der Formel (II) bilden C_a , C_b gemeinsam Teil eines aromatischen, gegebenenfalls substituierten, Aryls mit 6 oder mehr als 6 π -Elektronen. Dabei kann es sich bei den aromatischen Grundkörpern um anneiliertes Benzol in Form polycyclischer Aromaten wie Naphthalin, Anthracen, Phenanthren, oder Heteroaromatnen wie Chinolin oder Isochinolin handeln, oder vorzugsweise um ein reines 6 π -Elektronen System in Form von jeweils gegebenenfalls substituiertem Benzol oder in Form eines Cyclopentadienid-Ions als Ligand eines Metallocens.

In der Formel (II) bilden R_6 und R_7 unabhängig voneinander vorzugsweise ein Wasserstoffatom, einen lineare oder verzweigte C_{1-4} Alkylgruppe, gegebenenfalls substituiert, oder einen aromatischen Ring, gegebenenfalls substituiert, oder R_6 und R_7 bilden zusammen insbesondere bevorzugt einen ungesättigten Heterocyclus aus 5 bis 10, gegebenenfalls substituierten, Ringatomen, unter Einschluss des Kohlenstoff- und des Stickstoffatoms an die R_6 und R_7 gebunden sind, und gegebenenfalls unter Einschluss weiterer Heteroatome.

Bevorzugte Liganden der Formel (II) sind einmal Liganden der allgemeinen Formel (IIIa),



wobei

$n = 1$ oder 2 , vorzugsweise 1 ist,

m abhängig von M die Anzahl an freien Koordinationsstellen am Zentralatom M bedeutet,

$M = \text{Cr, Mo, Fe, Ru, Os, Mn oder Re}$, vorzugsweise Re bedeutet,

$X = \text{O, S oder N}$, vorzugsweise O bedeutet,

L untereinander unabhängig voneinander ein- oder mehrzähnige Liganden zur Auffüllung der freien Koordinationsstellen am Zentralatom M , wie $\text{P}(\text{C}_{6-18}\text{Aryl})_3$, $\text{P}(\text{C}_{6-18}\text{Alkyl})_3$,

$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $(\text{C}_{6-18}\text{Aryl})_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{C}_{6-18}\text{Aryl})_2$ oder vorzugsweise CO ,

R_4, R_5 bedeuten Reste entsprechend der Definition wie unter Formel (II) angegeben,

R_{11} einen Rest $\text{C}_{2-8}\text{Alkoxyalkyl}$, $\text{C}_{7-19}\text{Aralkyl}$, $\text{C}_{3-18}\text{Heteroaryl}$, $\text{C}_{4-19}\text{Heteroaralkyl}$,

$(\text{C}_{1-8}\text{Alkyl})_{1-3}\text{-C}_{6-18}(\text{Hetero})\text{Aryl}$, $(\text{C}_{1-8}\text{Alkyl})_{1-3}\text{-C}_{6-18}\text{Cycloalkyl}$,

$\text{C}_{3-8}\text{Cycloalkyl}$, $\text{C}_{3-8}\text{Cycloalkyl-C}_{1-8}\text{Alkyl}$, oder vorzugsweise $\text{C}_{1-8}\text{Alkyl}$, $\text{C}_{6-18}\text{Aryl}$ bedeutet,

wobei die genannten Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie Hal, Si, N, O, P, S substituiert sein können, oder die Reste können ein oder mehrere Heteroatome wie Si, N, O; P, S in deren Kohlenstoffgerüst aufweisen,

$R_{8,9,10}$ unabhängig voneinander einen Rest $\text{C}_{1-8}\text{Alkyl}$, $\text{C}_{2-8}\text{Alkoxyalkyl}$, $\text{C}_{6-18}\text{Aryl}$, $\text{C}_{7-19}\text{Aralkyl}$,

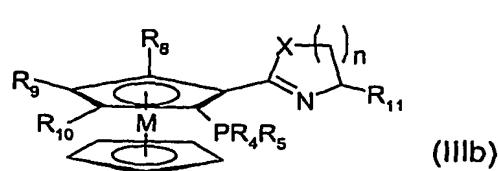
$\text{C}_{3-18}\text{Heteroaryl}$, $\text{C}_{4-19}\text{Heteroaralkyl}$, $(\text{C}_{1-8}\text{Alkyl})_{1-3}\text{-C}_{6-18}(\text{Hetero})\text{Aryl}$, $\text{C}_{3-8}\text{Cycloalkyl}$,

$(\text{C}_{1-8}\text{Alkyl})_{1-3}\text{-C}_{6-18}\text{Cycloalkyl}$, $\text{C}_{3-8}\text{Cycloalkyl-C}_{1-8}\text{Alkyl}$, oder vorzugsweise H bedeutet, wobei

die genannten Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie Hal, Si, N, O, P, S substituiert sein können, oder die Reste können ein oder mehrere Heteroatome wie Si, N, O,

P, S in deren Kohlenstoffgerüst aufweisen.

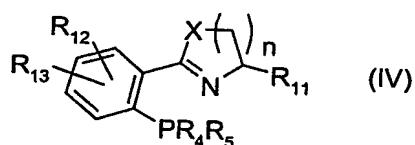
Bevorzugte Liganden der Formel (II) sind weiterhin Liganden der Formel (IIIb),



wobei

$n = 1$ oder 2 , vorzugsweise 1 ist,
 $M = Fe, Ru, Os$, vorzugsweise Fe bedeutet,
 $X = O, S$ oder N , vorzugsweise O bedeutet,
 R_4, R_5 bedeuten Reste entsprechend der Definition wie unter Formel (II) angegeben,
 R_{11} einen Rest $C_{2-8}Alkoxyalkyl, C_{7-19}Aralkyl, C_{3-18}Heteroaryl, C_{4-19}Heteroaralkyl,$
 $(C_{1-8}Alkyl)_{1-3}-C_{6-18}(Hetero)Aryl, (C_{1-8}Alkyl)_{1-3}-C_{6-18}Cycloalkyl,$
 $C_{3-8}Cycloalkyl, C_{3-8}Cycloalkyl-C_{1-8}Alkyl$, oder vorzugsweise $C_{1-8}Alkyl, C_{6-18}Aryl$ bedeutet,
insbesondere i -Propyl, wobei die genannten Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen
wie Hal, Si, N, O, P, S substituiert sein können, oder die Reste können ein oder mehrere
Heteroatome wie Si, N, O, P, S in deren Kohlenstoffgerüst aufweisen,
 $R_{8,9,10}$ unabhängig voneinander einen Rest $C_{1-8}Alkyl, C_{2-8}Alkoxyalkyl, C_{6-18}Aryl, C_{7-19}Aralkyl,$
 $C_{3-18}Heteroaryl, C_{4-19}Heteroaralkyl, (C_{1-8}Alkyl)_{1-3}-C_{6-18}(Hetero)Aryl, C_{3-8}Cycloalkyl,$
 $(C_{1-8}Alkyl)_{1-3}-C_{6-18}Cycloalkyl, C_{3-8}Cycloalkyl-C_{1-8}Alkyl$, oder vorzugsweise H bedeutet, wobei
die genannten Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie Hal, Si, N, O, P, S sub-
stituiert sein können, oder die Reste können ein oder mehrere Heteroatome wie Si, N, O, P,
S in deren Kohlenstoffgerüst aufweisen, und der in der Formel untere Cyclopentadienid-
ligand bezüglich des oben genannten möglichen Substitutionsmusters für den oberen
Cyclopentadienidligand hinsichtlich der möglichen Reste $PR_{4,5}$ und $R_{8,9,10}$ entsprechend
substituiert sein kann.

Bevorzugte Liganden der Formel (II) sind weiterhin Liganden der allgemeinen Formel (IV)

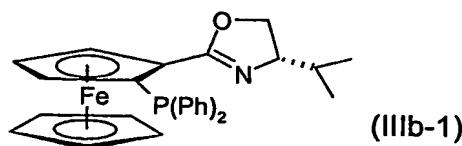


wobei

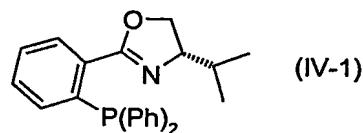
$n = 1$ oder 2 , vorzugsweise 1 ist,
 $X = O, S$ oder N , vorzugsweise O bedeutet,
 R_4, R_5 bedeuten Reste entsprechend der Definition wie unter Formel (II) angegeben,
 R_{11} einen Rest $C_{2-8}Alkoxyalkyl, C_{7-19}Aralkyl, C_{3-18}Heteroaryl, C_{4-19}Heteroaralkyl,$
 $(C_{1-8}Alkyl)_{1-3}-C_{6-18}(Hetero)Aryl, (C_{1-8}Alkyl)_{1-3}-C_{6-18}Cycloalkyl,$
 $C_{3-8}Cycloalkyl, C_{3-8}Cycloalkyl-C_{1-8}Alkyl$, oder vorzugsweise $C_{1-8}Alkyl, C_{6-18}Aryl$, insbesondere
i-Propyl bedeutet, wobei die genannten Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie

Hal, Si, N, O, P, S substituiert sein können, oder die Reste können ein oder mehrere Heteroatome wie Si, N, O, P, S in deren Kohlenstoffgerüst aufweisen, R_{12}, R_{13} unabhängig voneinander einen Rest C_{1-8} Alkyl, C_{1-4} Alkoxy oder bevorzugt H bedeuten, oder gemeinsam einen anellierten Cycloalkyl- oder Arylring bedeuten.

Ein besonders bevorzugter Ligand der Formel (IIIb) entspricht der Formel (IIIb-1):



Ein besonders bevorzugter Ligand der Formel (IV) entspricht der Formel (IV-1):



Als linear oder verzweigte C_{1-8} Alkyle sind anzusehen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl samt aller ihrer Bindungsisomeren.

Als C_{2-8} Alkoxyalkyle sind Reste gemeint, bei denen die Alkylkette durch mindestens eine Sauerstofffunktion unterbrochen ist, wobei nicht zwei Sauerstoffatome miteinander verbunden sein können. Die Anzahl der Kohlenstoffatome gibt die Gesamtzahl der im Rest enthaltenen Kohlenstoffatome an. Es sind alle Bindungsisomere mitumfasst.

Unter C_{3-8} Cycloalkylrest versteht man Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl bzw. Cycloheptylreste etc. Mit Heteroatomen substituierte Cycloalkylreste sind vorzugsweise z.B. 1-, 2-, 3-, 4-Piperidyl, 1-, 2-, 3-Pyrrolidinyl, 2-, 3-Tetrahydrofuryl, 2-, 3-, 4-Morpholinyl. Ein C_{3-8} Cycloalkyl- C_{1-8} Alkylrest bezeichnet einen wie oben dargestellten Cycloalkylrest, welcher über einen wie oben angegebenen Alkylrest an das Molekül gebunden ist. Unter einem C_{6-18} Arylrest wird ein aromatischer Rest mit 6 bis 18 C-Atomen verstanden. Insbesondere zählen hierzu Verbindungen wie Phenyl-, Naphthyl-, Anthryl-, Phenanthryl-, Biphenylreste.

Ein C_{7-19} Aralkylrest ist ein über einen C_{1-8} Alkylrest an das Molekül gebundener C_{6-18} Arylrest.

Ein C₃₋₁₈Heteroarylrest bezeichnet im Rahmen der Erfindung ein fünf-, sechs- oder sieben-gliedriges aromatisches Ringsystem aus 3 bis 18 C-Atomen, welches Heteroatome wie z.B. Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel im Ring aufweist. Als solche Heteroaromaten werden insbesondere Reste angesehen, wie 1-, 2-, 3-Furyl, wie 1-, 2-, 3-Pyrrolyl, 1-,2-,3-Thienyl, 2-, 3-, 4-Pyridyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-Indolyl, 3-, 4-, 5-Pyrazolyl, 2-,4-, 5-Imidazolyl, Acridinyl, Chinolinyl, Phenanthridinyl, 2-, 4-, 5-, 6-Pyrimidinyl.

Unter einem C₄₋₁₉Heteroaralkyl wird ein dem C₇₋₁₉Aralkylrest entsprechendes wie oben definiertes heteroaromatisches System verstanden.

Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom, Iod, bevorzugt Chlor.

Die spezifischen zweizähnigen P-Z-N-Liganden der allgemeinen Formel (II) und ihre Herstellung sind prinzipiell aus der Literatur bekannt. Einige Literaturstellen sind im experimentellen Teil genannt. Die Übergangsmetallkomplexe der allgemeinen Formel (I) können wahlweise „in situ“ in der Reaktionsmischung hergestellt werden, die das zu hydrierende Substrat enthält, oder vor einer Hydrierung zunächst isoliert werden. Der Herstellungsprozess der Komplexe ist dabei prinzipiell gleich. Die Einbringung des P-Z-N-Liganden bei der Herstellung der Komplexe erfolgt dabei im Prinzip stöchiometrisch.

Die Übergangsmetallkomplexe der allgemeinen Formel (I) können vorteilhafterweise zur Hydrierung von insbesondere einfachen Ketonen eingesetzt werden. Die Hydrierung erfolgt typischerweise in Zusammensetzungen enthaltend einen Komplex der Formel (I), das Substrat, eine Base und optional ein Lösungsmittel. Auf diese Zusammensetzung wird dann Wasserstoff unter dem gewünschten Druck und bei der gewünschten Temperatur aufgepresst. Die zu wählenden Hydrierungsbedingungen erfolgen im Prinzip den aus dem Stand der Technik her bekannten üblichen Bedingungen und wesentlichen Prozessparametern wie Druck, Temperatur, Konzentration von Substrat und Katalysator, Lösemittel, Basen. Die nachfolgend skizzierten Prozessbedingungen haben nur beispielhaften Charakter:

Der substratbezogene Konzentrationsbereich der Komplexe kann stark variieren. In der Regel werden, bezogen auf das Substrat, zwischen 0.1 und 50000 ppm eingesetzt. Das entspricht einem Substrat/Komplex Verhältnis (S/C) von 10⁷ bis 20.

Als Basen können alle üblicherweise bei der Hydrierung verwendeten anorganischen oder organischen Basen verwendet werden. Genannt seien nur (Erd)Alkalihydroxide, -alkoxide, -carbonate oder quaternäre Ammoniumsalze. Bevorzugt werden KOH, KOMe, KOiPr, KOtBu, LiOH, LiOMe, LiOiPr, NaOH, NaOMe oder NaOiPr verwendet. Die Basen können in fester Form oder gelöst in Alkohol oder vorzugsweise in Wasser eingesetzt werden, z.B. KOtBu/tBuOH (1 molar) oder NaOH/H₂O (1 molar). Weiterhin können die eingesetzten Basen innerhalb eines grossen Konzentrationsbereiches eingesetzt werden. In molaren Äquivalenten an Base, relativ zum Metallkomplex (B/M) ausgedrückt, kann das Verhältnis etwa 0,5 bis 50000 betragen, vorzugsweise 2 bis 10000.

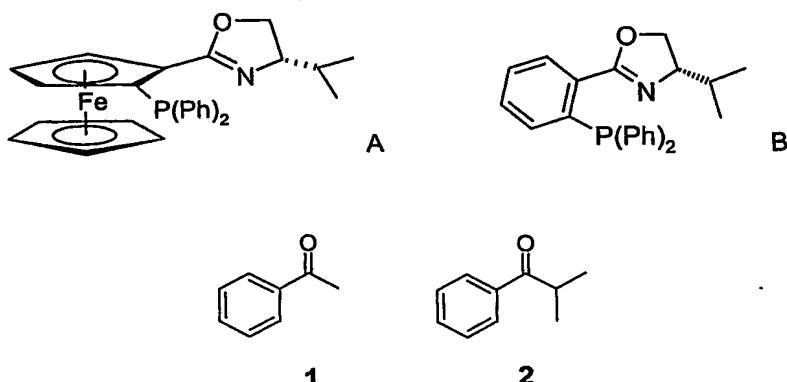
Das erfindungsgemäße Verfahren kann ohne oder in Gegenwart eines inerten Lösemittels durchgeführt werden. Geeignete Lösemittel sind zum Beispiel aliphatische, cycloaliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe (Pantan, Hexan, Petrolether, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol), aliphatische Halogenkohlenwasserstoffe (Methylenchlorid, Chloroform, Di- und Tetrachlorethan), Nitrile (Acetonitril, Propionitril, Benzonitril), Ether (Diethylether, Dibutylether, t-Butylmethylether, Ethylenglykoldimethylether, Ethylen-glykoldiethylether, Diethylenglykoldimethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, Ketone (Aceton, Methylisobutylketon), Carbonsäureester und Lactone (Essigsäureethylester oder -methyl-ester, Valerolacton), N-substituierte Lactame (N-Methylpyrrolidon), Carbonsäure-amide (Dimethylamid, Dimethylformamid), acyclische Harnstoffe (Tetramethylharnstoff) oder cyclische Harnstoffe (Dimethylimidazolidinon), und Sulfoxide und Sulfone (Dimethylsulfoxid, Dimethylsulfon, Tetramethylsulfoxid, Tetramethylsulfon) und Alkohole (Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Ethylenglykolmonoethylether, Diethylenglykolmonomethylether und Wasser. Die Lösungsmittel können alleine oder in Mischung von wenigstens zwei Lösemitteln verwendet werden. Vorzugsweise wird Toluol verwendet.

Das erfindungsgemäße Hydrierungsverfahren kann bei den üblichen Drücken von 10×10^4 bis 10×10^5 Pa (1 bis 100 bar) durchgeführt werden. Vorteilhaft werden 50×10^4 bis 85×10^4 (50 bis 85 bar), insbesondere 80×10^4 Pa (80 bar) verwendet.

Die Hydrierungsreaktionen werden üblicherweise bei normaler Raumtemperatur, also etwa zwischen 20°C und 35°C durchgeführt. Hauptsächlich in Abhängigkeit von den verwendeten Lösemitteln, respektive Löslichkeitsverhalten der verwendeten Reaktanden, kann die gewählte Temperatur jedoch darüber hinaus auch zwischen etwa 0°C bis 100°C betragen.

BeispieleAnsatz:

Als Liganden werden die Verbindungen A und B verwendet. Der Komplex $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ (A) wird gemäss Literaturstelle (1) und der „in situ“ verwendete Katalysator $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ (B) gemäss Literaturstelle (2) hergestellt. Als Ausgangsmaterialien respektive zu hydrierende Substrate in Form einfacher, nicht funktionalisierter Ketone, dienen Acetophenon 1 und Isobutyryphenon 2:



(1) S. Uemura, M. Hidai et al., *Organometallics* 1999, 18, 2291;

(2) T. Langer, G. Helmchen, *Tetrahedron Letters* 1996, Vol 37, 9, 1381.

Durchführung der Versuche:Vorbereitung Vorgehen I:

Der Precursor $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ und der Ligand A werden nach dem Abwiegen in einen zuvor inertisierten (3 x Vakuum - Argon) Schlenk transferiert, erneut evakuiert und mit Argon geflutet. Anschliessend wird die vorgesehene Menge Lösungsmittel Toluol zugegeben und bei 85°C 1 Stunde gerührt.

Hydrierung

Nach dieser Vorbehandlung wird diese Katalysatorlösung in den inertisierten 50 ml Klein-autoklav (3 x Argon aufpressen und entspannen) transferiert, anschliessend wird das Ausgangsmaterial (Substrat) und die Base zugegeben. Danach wird der Autoklav verschlossen und mit Wasserstoff auf den gewünschten Druck aufgepresst (80 bar).

Durch Anschalten des Magnetrührers wird die Reaktion gestartet. Nach beendeter Hydrierzeit wird der Magnetrührer abgeschaltet, ein Gaspolsterwechsel vorgenommen (H_2 -Argon) und anschliessend ausgeladen.

Vorbereitung Vorgehen II:

Der Komplex, $[RuCl_2(PPh_3)_3(A)]$, wird hergestellt und isoliert wie in der Literaturstelle (1) beschrieben, und als Katalysator eingesetzt.

Die Hydrierung wird wie unter Vorbereitung Vorgehen I beschrieben durchgeführt.

Vorbereitung Vorgehen III:

Der Precursor $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ und der Ligand B wird nach dem Abwiegen in einen zuvor inertisierten (3 x Vakuum - Argon) Schlenk transferiert und erneut evakuiert und mit Argon geflutet. Anschliessend werden 5 ml Lösungsmittel zugegeben und bei RT während 18 Stunden gerührt. Anschliessend wird der Rest der vorgesehene Menge Lösungsmittel zugegeben. Die Hydrierung wird wie in Vorbereitung Vorgehen I beschrieben durchgeführt.

Vorgehen IV:

Zu Vergleichszwecken werden 2 Versuche unter typischen Bedingungen für Transfer-Hydrierungen durchgeführt. Der erste Versuch in Tabelle 1 wird dabei in einer Argonatmosphäre durchgeführt, bei dem zweiten Versuch wird, bei ansonsten identischen Bedingungen wie bei Versuch 1, anstelle der Argonatmosphäre eine Wasserstoffatmosphäre von 1,1 bar gewählt. Die Resultate von Hydrierungen gemäss der Vorgehensweisen I bis IV mit den Katalysatoren A und B finden sich in nachfolgender Tabelle 1:

Tabelle 1

Substrat	Ligand	V ¹⁾	Base	S/C	B/M ²⁾	S		Base	Solv.	Zeit	P (H_2)	Ums.	e.e.
						[mmol]	[ml]						
1	A	IV	KO <i>i</i> Pr	200	5	1	0.025	10 ^{a)}	20	-	96	89.0(R)	
1	A	IV	KO <i>i</i> Pr	200	5	1	0.025	10 ^{a)}	20	1.1	98	99.0(R)	
1	A	I	NaOH	10'000	10	100	0.1	20	18	80	98	98.5(R)	
1	A	I	NaOH	50'000	200	250	1	2	78	80	99.5	99.3(R)	
1	A	II	NaOH	10'000	100	100	1	20	1	80	99.5	98.7(R)	
1	A	II	<i>t</i> BuOK	10'000	100	100	1	20	1	80	99.5	97.2(R)	
1	B	III	NaOH	200	100	2.1	1	18	2	80	85	97.0(R)	
2	A	I	<i>t</i> BuOK ^{b)}	500	10	5	-	20	42	80	86.5	97.2(R)	

V¹⁾ = Vorgehen, Temperatur: 20°C. a) Lösemittel = ⁱPrOH; b) ^tBuOK als Festsubstanz eingesetzt.
B/M²⁾ molare Äquivalente an Base relativ zum Metallkomplex

Bestimmung des Umsatzes und des ee-Wertes:

Umsatz und ee-Wert werden an diesen Substraten in einem Analyseschritt bestimmt.

Säule: Beta-Dex (30m); 110 °C isotherm; 120 Kpa H₂ als Trägergas;

Edukt 1 (Acetophenon) = 5.1 min; E1=7.2 min; E2=7.7 min.

Edukt 2 (Isobutyrophenon) = 7.3 min; E1=13.6 min; E2=14.3 min.

Diskussion der Ergebnisse

Die ersten zwei Vergleichsversuche, die unter den typischen Bedingungen der Transfer-Hydrierung durchgeführt wurden, zeigen, dass ein angelegter Wasserstoffdruck von 1,1 bar wenig Einfluss auf die Aktivität hat, jedoch eine höhere Enantiomerenselektivität ermöglicht. Dieses interessante und wichtige Ergebnis zeigt, dass es die Hydrierung mit Wasserstoff ermöglicht, eine der wesentlichen Nachteile der Transfer-Hydrierung zu vermeiden, nämlich die Abnahme der prozentualen Enantiomerenselektivität mit zunehmender Dauer (die auf das Equilibrium zuläuft). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass für Hydrierungen unter erhöhtem Druck von 80 bar in Gegenwart eines organischen Lösemittels wie Toluol anstelle von i-Propanol TON-Werte bis zu 50'000 erreicht werden können. Bemerkenswert ist ferner, dass unter vergleichbaren Bedingungen ein bekanntermassen schwierig zu hydrierendes Substrat wie Isobutyrophenon mit hoher Enantiomerenselektivität (e.e = 97.2%) hydriert werden kann.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Hydrierung eines Substrates enthaltend eine Kohlenstoff-Heteroatom-Doppelbindung, das den Schritt aufweist, das Substrat mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators und einer Base zur Reaktion zu bringen, dadurch gekennzeichnet, dass der Hydrierungskatalysator ein Übergangsmetallkomplex der Formel (I) darstellt,

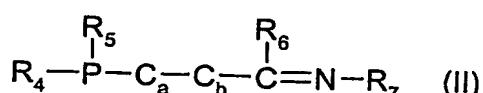


wobei

X, Y unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, Halogenatom, C₁₋₈Alkoxy- oder C₁₋₈Acyloxygruppe oder ein koordinativ gebundenes organisches Lösemittelmolekül darstellt, enthaltend wenigstens ein Heteroatom mit wenigstens einem freien Elektronenpaar wie z.B. in Form von (Cyclo)Alkyl/Aryloxy, -thio oder -aminogruppen, wobei der resultierende kationische Komplex mit einem Anion wie z.B. CN⁻, OCN⁻, PF₆⁻ oder F₃C-SO₂O⁻ neutralisiert ist,

R₁, R₂, R₃ unabhängig voneinander eine Alkyl-, Alkyloxy-, Alkylthio-, Dialkyamino-, Cycloalkyl-, Cycloalkyloxy-, Cycloalkylthio-, Dicycloalkylamino-, Aryl-, Aryloxy-, Arylthio- oder Diarylaminogruppe, gegebenenfalls substituiert mit 1,2 oder 3 Resten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus C₁₋₄Alkylgruppen oder C₁₋₄Alkoxygruppen, oder einer der Reste R₁, R₂, R₃ die vorgenannte Bedeutung hat und die verbleibenden 2 Reste, die, entweder über eine Sauerstoffbrücke oder direkt an das Phosphoratom gebunden sind, unter Einschluss des Phosphoratoms einen 4- bis 8gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, Ring bilden, bedeuten,

P-Z-N einen zweizähnigen, chiralen und ein sp²-hybridisiertes Stickstoffatom enthaltenden Liganden der Formel (II) darstellt,



wobei

R₄, R₅ unabhängig voneinander eine lineare, verzweigte oder cyclische C₁₋₈Alkyl- oder C₁₋₈Alkylengruppe, gegebenenfalls substituiert, einen aromatischen Ring, gegebenenfalls substituiert, einen Rest -OR₄ oder -NR₄R₅, wobei R₄ und R₅ die gleiche Bedeutung wie R₄

und R₅ haben, oder R₄ und R₅ zusammen ein gesättigten oder aromatischen Ring aus 5 bis 10 Atomen unter Einschluss des Phosphoratoms, bedeuten,

C_a, C_b Teil eines aromatischen, gegebenenfalls substituierten, (Hetero)aryls mit wenigstens 6 π-Elektronen bedeuten,

R₆ ein Wasserstoffatom, einen lineare, verzweigte oder cyclische C₁₋₁₀Alkyl- oder C₁₋₁₀Alkylengruppe, gegebenenfalls substituiert, einen aromatischen Ring, gegebenenfalls substituiert, einen Rest -OR₆ oder -NR₆R_{6''}, wobei R₆ und R_{6''} die gleiche Bedeutung wie R₆ haben,

R₇ ein Wasserstoffatom, eine lineare, verzweigte oder cyclische C₁₋₁₀Alkyl- oder C₁₋₁₀Alkylengruppe bedeutet, oder einen Rest R₇CO acyl oder R₇SO₂ darstellt, wobei R₇ eine C₁₋₈Alkyl- oder Arylgruppe bedeutet,

oder

R₆ und R₇ zusammen einen ungesättigten (Hetero)cyclus aus 5 bis 10, gegebenenfalls substituierten, Ringatomen bilden, unter Einschluss des Kohlenstoff- und des Stickstoffatoms an die R₆ und R₇ gebunden sind, und gegebenenfalls unter Einschluss weiterer Heteroatome.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel (I) X, Y unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom bedeuten.

3. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel (I) X, Y je ein Halogenatom, insbesondere Chlor bedeuten.

4. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel (I)

R₁, R₂, R₃ unabhängig voneinander eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, i-propyl-, n-Butyl-, i-Butyl-, sek-Butyl-, tert-Butyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, o- oder p-Tolyl-, p-Isopropylphenyl- oder eine Mesitylgruppe bedeuten.

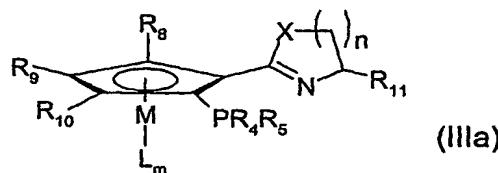
5. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel (I)

R₄, R₅ unabhängig voneinander einen Rest ausgewählt aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, Cyclohexyl, Phenyl, o- oder p-Tolyl, Mesityl, α- oder β-Naphthyl bedeuten.

6. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel (II) C_a, C_b Teil eines reinen 6 π-Elektronen Systems in Form von gegebenenfalls substituiertem Benzol oder in Form eines gegebenenfalls substituiertem Cyclopentadienid-Ions als Ligand eines Metallocens bedeuten.

7. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel (II) R₆ und R₇ zusammen einen ungesättigten Heterocyclus aus 5 bis 10, gegebenenfalls substituierten, Ringatomen, unter Einschluss des Kohlenstoff- und des Stickstoffatoms an die R₆ und R₇ gebunden sind, und gegebenenfalls unter Einschluss weiterer Heteroatome.

8. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Ligand der Formel (II) einen Liganden der allgemeinen Formel (IIIa) darstellt,



wobei

n= 1 oder 2, vorzugsweise 1 ist,

m abhängig von M die Anzahl an freien Koordinationsstellen am Zentralatom M bedeutet, M = Cr, Mo, Fe, Ru, Os, Mn oder Re, vorzugsweise Re bedeutet,

X = O, S oder N, vorzugsweise O bedeutet,

L untereinander unabhängig voneinander ein- oder mehrzähnige Liganden zur Auffüllung der freien Koordinationsstellen am Zentralatom M, wie P(C₆₋₁₈Aryl)₃, P(C₆₋₁₈Alkyl)₃, H₂NCH₂CH₂NH₂, (C₆₋₁₈Aryl)₂PCH₂CH₂P(C₆₋₁₈Aryl)₂ oder vorzugsweise CO,

R₄, R₅ bedeuten Reste entsprechend der Definition wie unter Formel (II) angegeben,

R₁₁ einen Rest C₂₋₈Alkoxyalkyl, C₇₋₁₉Aralkyl, C₃₋₁₈Heteroaryl, C₄₋₁₉Heteroaralkyl,

(C₁₋₈Alkyl)₁₋₃-C₆₋₁₈(Hetero)Aryl, (C₁₋₈Alkyl)₁₋₃-C₆₋₁₈Cycloalkyl,

C₃₋₈Cycloalkyl, C₃₋₈Cycloalkyl-C₁₋₈Alkyl, oder vorzugsweise C₁₋₈Alkyl, C₆₋₁₈Aryl bedeutet,

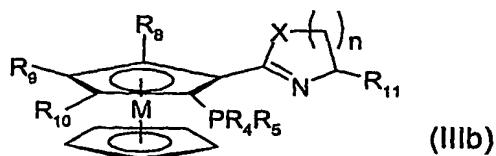
wobei die genannten Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie Hal, Si, N, O, P, S substituiert sein können, oder die Reste können ein oder mehrere Heteroatome wie Si, N, O, P, S in deren Kohlenstoffgerüst aufweisen,

R_{8,9,10} unabhängig voneinander einen Rest C₁₋₈Alkyl, C₂₋₈Alkoxyalkyl, C₆₋₁₈Aryl, C₇₋₁₉Aralkyl,

C₃₋₁₈Heteroaryl, C₄₋₁₉Heteroaralkyl, (C₁₋₈Alkyl)₁₋₃-C₆₋₁₈(Hetero)Aryl, C₃₋₈Cycloalkyl,

$(C_{1-8}\text{Alkyl})_{1-3}C_{6-18}\text{Cycloalkyl}$, $C_{3-8}\text{Cycloalkyl-C}_{1-8}\text{Alkyl}$, oder vorzugsweise H bedeutet, wobei die genannten Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie Hal, Si, N, O, P, S substituiert sein können, oder die Reste können ein oder mehrere Heteroatome wie Si, N, O, P, S in deren Kohlenstoffgerüst aufweisen.

9. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Ligand der Formel (II) einen Liganden der allgemeinen Formel (IIIb) darstellt,



wobei

$n = 1$ oder 2 , vorzugsweise 1 ist,

$M = \text{Fe, Ru, Os}$, vorzugsweise Fe bedeutet,

$X = \text{O, S oder N}$, vorzugsweise O bedeutet,

R_4, R_5 bedeuten Reste entsprechend der Definition wie unter Formel (II) angegeben,

R_{11} einen Rest $C_{2-8}\text{Alkoxyalkyl}$, $C_{7-19}\text{Aralkyl}$, $C_{3-18}\text{Heteroaryl}$, $C_{4-19}\text{Heteroaralkyl}$,

$(C_{1-8}\text{Alkyl})_{1-3}C_{6-18}\text{(Hetero)Aryl}$, $(C_{1-8}\text{Alkyl})_{1-3}C_{6-18}\text{Cycloalkyl}$,

$C_{3-8}\text{Cycloalkyl}$, $C_{3-8}\text{Cycloalkyl-C}_{1-8}\text{Alkyl}$, oder vorzugsweise $C_{1-8}\text{Alkyl}$, $C_{6-18}\text{Aryl}$ bedeutet,

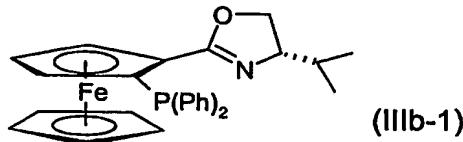
insbesondere i-Propyl, wobei die genannten Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie Hal, Si, N, O, P, S substituiert sein können, oder die Reste können ein oder mehrere Heteroatome wie Si, N, O, P, S in deren Kohlenstoffgerüst aufweisen,

$R_{8,9,10}$ unabhängig voneinander einen Rest $C_{1-8}\text{Alkyl}$, $C_{2-8}\text{Alkoxyalkyl}$, $C_{6-18}\text{Aryl}$, $C_{7-19}\text{Aralkyl}$,

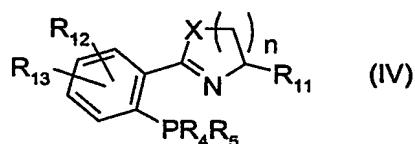
$C_{3-18}\text{Heteroaryl}$, $C_{4-19}\text{Heteroaralkyl}$, $(C_{1-8}\text{Alkyl})_{1-3}C_{6-18}\text{(Hetero)Aryl}$, $C_{3-8}\text{Cycloalkyl}$,

$(C_{1-8}\text{Alkyl})_{1-3}C_{6-18}\text{Cycloalkyl}$, $C_{3-8}\text{Cycloalkyl-C}_{1-8}\text{Alkyl}$, oder vorzugsweise H bedeutet, wobei die genannten Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie Hal, Si, N, O, P, S substituiert sein können, oder die Reste können ein oder mehrere Heteroatome wie Si, N, O, P, S in deren Kohlenstoffgerüst aufweisen.

10. Verfahren gemäss Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Ligand der Formel (IIIb) der Formel (IIIb-1) entspricht:



11. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Ligand der Formel (II) einen Liganden der allgemeinen Formel (IV) darstellt



wobei

$n = 1$ oder 2 , vorzugsweise 1 ist,

$X = O$, S oder N , vorzugsweise O bedeutet,

R_4 , R_5 bedeuten Reste entsprechend der Definition wie unter Formel (II) angegeben,

R_{11} einen Rest C_{2-8} Alkoxyalkyl, C_{7-19} Aralkyl, C_{3-18} Heteroaryl, C_{4-19} Heteroaralkyl,

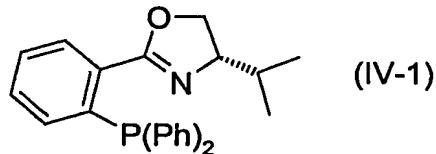
$(C_{1-8}\text{Alkyl})_{1-3}C_{6-18}(\text{Hetero})\text{Aryl}$, $(C_{1-8}\text{Alkyl})_{1-3}C_{6-18}\text{Cycloalkyl}$,

$C_{3-8}\text{Cycloalkyl}$, $C_{3-8}\text{Cycloalkyl-C}_{1-8}\text{Alkyl}$, oder vorzugsweise $C_{1-8}\text{Alkyl}$, $C_{6-18}\text{Aryl}$, insbesondere

i-Propyl bedeutet, wobei die genannten Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie Hal, Si, N, O, P, S substituiert sein können, oder die Reste können ein oder mehrere Heteroatome wie Si, N, O, P, S in deren Kohlenstoffgerüst aufweisen,

R_{12} , R_{13} unabhängig voneinander einen Rest $C_{1-8}\text{Alkyl}$, $C_{1-4}\text{Alkoxy}$ oder bevorzugt H bedeuten, oder gemeinsam einen anneliierten Cycloalkyl- oder Arylring bedeuten.

12. Verfahren gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Ligand der Formel (IV) der Formel (IV-1) entspricht:



13. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das zu hydrierende Substrat ein prochirales Imid oder Keton darstellt.

00000000

- 20 -

14. Verfahren gemäss Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das zu hydrierende Substrat ein prochirales Keton darstellt, welches keine weiteren funktionellen Gruppen aufweist.

15. Verfahren gemäss Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das zu hydrierende Substrat Acetophenon oder Isobutyryphenon ist.

Zusammenfassung

Verfahren zur katalytischen Hydrierung von Kohlenstoff-Heteroatom Doppelbindungen, insbesondere zur asymmetrischen katalytischen Hydrierung einfacher Ketone, welche neben der Carbonylfunktion über keine weiteren funktionellen Gruppen verfügen, das den Schritt aufweist, das Substrat mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators und einer Base zur Reaktion zu bringen, dadurch gekennzeichnet, dass der Hydrierungskatalysator einen 5fach-koordinierten Ruthenium Komplex darstellt, der jeweils einen Monophosphin Liganden und einen zweizähnigen P-N Liganden aufweist.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.